



## Razonando las ventanas terapéuticas relativas de agentes intravenosos en el adulto

Dr. Ramón Tomás Martínez-Segura\*

\* Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

En Estados Unidos, cerca de 60,000 pacientes por día reciben anestesia general (AG) para cirugía, si esas cifras son extrapoladas al resto del mundo serían millones de pacientes, de ahí la importancia de conocer a fondo lo relacionado con el estado anestésico. La cirugía provoca cambios endocrinos, metabólicos, autonómicos, inmunológicos y hematológicos. Los impulsos nerviosos aferentes somáticos y autonómicos generados en el sitio de la lesión activan la respuesta endocrina, inflamatoria e inmunitaria mediada por hormonas y citocinas, productos de secreción de leucocitos activados, fibroblastos y células endoteliales. Los agentes anestésicos y adyuvantes utilizados en AG interactúan con el eje neuroendocrino, modulando la respuesta metabólica al trauma quirúrgico, con posibilidad de disminuir la morbilidad perioperatoria.

El estado anestésico inducido por distintos fármacos sobre receptores específicos del SNC, es una condición reversible. Incluye rasgos del comportamiento fisiológico y farmacológico específicos: inconsciencia, amnesia, analgesia y acinesia, con la estabilidad de los sistemas autonómico, cardiovascular, respiratorio y termorregulador. El médico induce y mantiene la AG para favorecer la reducción de la respuesta simpático-adrenérgica, además de asegurar la oxigenación-perfusión a órganos y tejidos manteniendo el equilibrio ácido-base y la homeostasis. La AG se divide en tres períodos: inducción, mantenimiento y emerseión. Durante los cuales se producen distintos patrones EEG; a diferencia del estado de despierto con ojos abiertos, despierto con ojos cerrados, y el sueño fisiológico en sus distintas fases (REM, no REM escenarios 1, 2, 3), al estado de coma farmacológico inducido (fases 1 y 2 de excitación paradójica, ráfagas de supresión y trazo isoeléctrico); que diferencian el estado de despierto, el estado de dormido y el estado de coma farmacológico, relacionando

este último de forma directa con las concentraciones de fármacos anestésicos y sus efectos.

La farmacología permite a los anestesiólogos comprender la relación dosis-concentración-respuesta, los métodos científicos de estudio a dosis escalonadas cuantifican la magnitud y la duración del efecto anestésico sobre un espectro de dosis, identificando de este modo un intervalo de dosificación que produciría efectos anestésicos con baja toxicidad, sentando las bases de los sistemas de administración de fármacos de forma racional. Los avances en química analítica y la tecnología informática, sustentaron nuevos enfoques para comprender la conducta de las drogas anestésicas en el organismo. Mediante la medición de las concentraciones de anestésico en sangre sobre el tiempo, utilizando técnicas de radioinmunoensayo o cromatografía de gases, hicieron posible caracterizar la relación entre la dosis de fármaco y la evolución temporal de los niveles de éste en el torrente sanguíneo (procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación sobre el tiempo) denominado farmacocinética (FC), mientras que a la caracterización de la relación entre la Cp del fármaco y la magnitud del efecto, le llamamos farmacodinamia (FD). La vinculación de estas dos disciplinas, hizo necesaria la creación del concepto «biofase» en el que las Cp del fármaco a partir de estudios de PC se traducen en concentraciones aparentes al «sitio de efecto» (Ce) a nivel de los receptores, que se relaciona con los efectos del fármaco medidos en estudios de PD clínica. Siendo uno de los objetivos, el ajuste de los regímenes posológicos (dosis, intervalo entre dosis y vía de administración), con el objeto de mantener las Cp dentro de límites que garanticen la eficacia del fármaco y eviten la toxicidad del mismo. Por lo tanto, margen o ventana terapéutica (VT) es la amplitud o límites de Cp (mínimo y máximo) dentro de los cuales existe una elevada probabilidad de obtener la respuesta clínica deseada con una

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

baja probabilidad de efectos tóxicos. La VT, es el rango de Cp dentro del cual debe mantenerse la eficacia farmacológica. Desafortunadamente cuando se habla de VT se tienen algunos conceptos erróneos, porque se tienen limitaciones; el primero es que se asume que la VT ha sido investigada y definida para cada fármaco en modelos validados, lo cual no es del todo cierto, sólo algunos, otros están basados solamente en datos anecdóticos acerca de la eficacia clínica y la ausencia de manifestaciones tóxicas de las dosis empleadas. El segundo es que los márgenes terapéuticos reportados para la mayoría de los fármacos, deben ser interpretados como guías que le permiten al clínico lograr una Cp que evite la toxicidad e incremente la probabilidad de obtener una respuesta clínica favorable, lo cual es difícil para cada paciente y escenario clínico, puesto que sabemos que existe gran variabilidad entre pacientes respecto al efecto terapéutico de un fármaco a una Cp determinada. Es un hecho que, si bien muchos individuos presentan una respuesta clínica favorable dentro de la VT aceptada para un fármaco, algunos individuos pueden mostrar signos de toxicidad o falta de respuesta, y esto ocurre aunque las Cp se encuentren dentro de los límites de la VT debido primordialmente a la gran variabilidad interindividual (farmacogenómica) de las poblaciones de estudio (Cuadro I).

Actualmente, la farmacología clínica es la base sobre la cual los anestesiólogos sustentan sus decisiones terapéuticas, incluyendo la elección racional de los agentes a emplear y la formulación de regímenes de dosis seguras y eficaces. El clínico debe preguntarse: ¿cuál es el medicamento y la concentración para lograr el efecto adecuado para mi paciente?

El desarrollo de nuevos fármacos anestésicos, con mejores perfiles farmacocinéticos (FK) y farmacodinámicos (FD), que muestren una corta latencia, adecuada potencia dosis dependiente, con efectos predecibles, y fácil titulación dentro de rangos terapéuticos establecidos que aunado a recientes avances en los dispositivos para su administración y monitorización cerebral de los efectos de los agentes empleados para la anestesia general multimodal, administrados por distintas vías, inhalatoria (AGI), balanceada (AGB) o intravenosa (TIVA), en sus dos modalidades: A) TIVA-manual (MCI) en la que el anestesiólogo con base en la VT calcula el bolo o dosis de carga =  $(Cp \text{ } \mu\text{g/mL} \times Vd \text{ mL/kg})$  para titular por la Cp o  $(Cp \text{ } \mu\text{g/mL} \times Vdep \text{ mL/kg})$  para titular por la Ce, que pueden ser en mg/kg o  $\mu\text{g/kg}$ ; y la tasa de perfusión =  $(Cp \text{ } \mu\text{g/mL} \times Cl \text{ mL/kg/min})$  en  $\mu\text{g/kg/min}$ ,  $\mu\text{g/kg/h}$ , mg/kg/h o simplemente mL/h. B) TIVA-TCI (TCI = *Target controlled infusion*) han permitido la determinación de la droga guiada por objetivo, a dos modalidades, plasma (Cp) o sitio efecto (Ce), ambas en unidades de ( $\mu\text{g/mL}$  o  $\text{ng/mL}$ ). Las cuales titulan las concentraciones del fármaco mediante un modelo farmacocinético matemático multicompartmental de cada droga para la inducción (dosis de carga) y mantenimiento del efecto anestésico (perfusión intravenosa) de forma más óptima, evitando la acumulación y el retardo en la emersión anestésica (cierre) con el principal objetivo de reducir la toxicidad e incrementar su seguridad y eficacia. El TCI es básicamente una computadora con un modelo farmacocinético específico de la droga, conectada a una bomba de

**Cuadro I.** Parámetros farmacocinéticos para bolo y perfusión.

Fármaco	Cp $\mu\text{g/mL}$	Vd $\text{mL/kg}$	Vdep (L) $\text{mL/kg}$	Vdss $\text{mL/kg}$	Cl $\text{mL/kg/min}$	Ke0 $\text{min/L}$	T1/2ke0 $\text{min}$	Ttpeak $\text{min}$
Tiopental	5 - 20	400	(14.6) 208.5	2,500	3	0.57	1.5	1.6
Propofol	1 - 10	300	(37) 528.5	2,000	30	0.2381	2.77	2.2
Midazolam	0.05 - 1	400	(31) 442.8	1,500	7	0.17	5.6	3
Etomidato	1 - 1.5	300		4,000	17	0.48	1.5	2.0
Ketamina	0.5 - 2.5	500		3,000	18	1.3		
Fentanyl	0.002 - 0.035	600	(75) 1,071	4,000	13	0.1470	4.8	3.6
Sufentanilo	0.0002 - 0.002	100	(89) 1,271	2,500	11	0.1190	3.0	5.6
Remifentanilo	0.001 - 0.020	200	(17) 242	300	40	0.5775	1.2	1.5
Alfentanilo	0.05 - 0.5	150	(5.9) 84.2	700	6	0.7700	0.9	1.4
Rocuronio	1.25 - 5	210	-	-	4			
Vecuronio	0.15 - 0.30	410	-	-	4.6			
Atracurio	1 - 1.3	160	-	-	5.5			
Cisatracurio	0.5	156	-	-	5.1			

TIVA-México (TIVA-América).

Dr. Martínez-Segura, Dr. Muñoz-Cuevas, Dr. Yáñez-Cortés, Dr. Correa-Montoya.

Bolo plasma =  $Cp \text{ } (\mu\text{g/mL}) \times Vd \text{ } (\text{mL/kg}) = \mu\text{g/kg}$

Bolo sitio efecto =  $Cp \text{ } (\mu\text{g/mL}) \times Vdep \text{ } (\text{mL/kg}) = \mu\text{g/kg}$

Tasa de perfusión =  $Cp \text{ } (\mu\text{g/mL}) \times Cl \text{ } (\text{mL/kg/min}) = \mu\text{g/kg/min}$

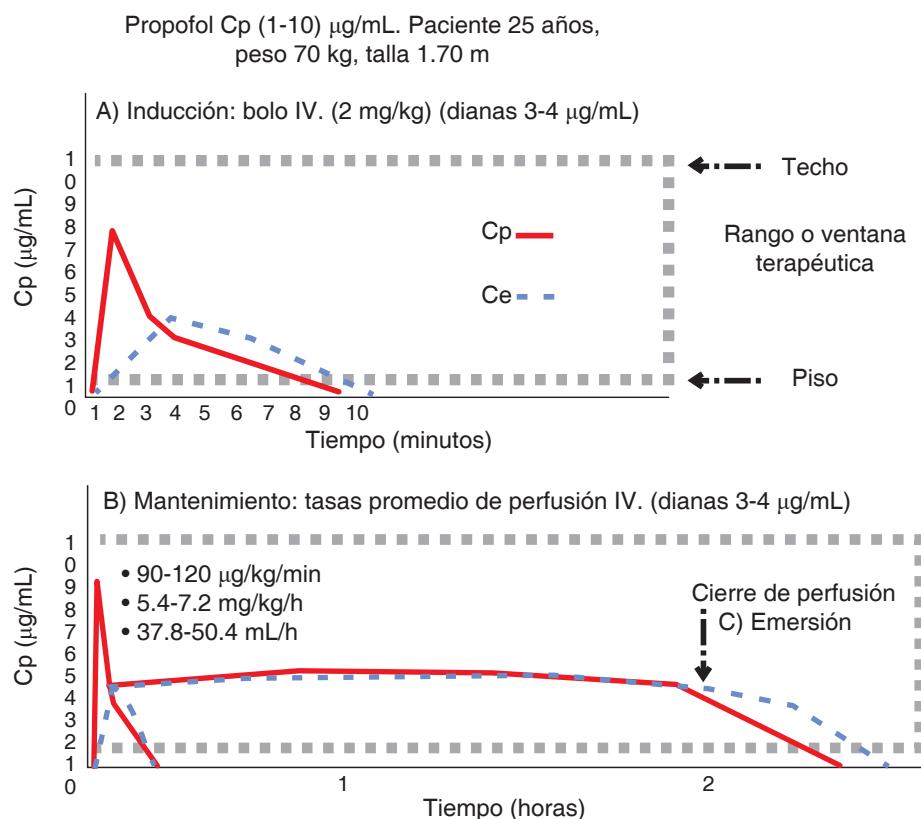


Figura 1.

Ventana terapéutica relativa para bolo y perfusión.

infusión con una interfase, donde el médico anestesiólogo ingresa parámetros biométricos del paciente (edad, sexo, peso, altura) y elige las «concentraciones diana» Cp o Ce ( $\mu\text{g/mL}$  o ng/mL) que se desean alcanzar en tiempo real, des-

critas en las VT relativas de los agentes sedantes-hipnóticos, analgésicos opioides y bloqueadores neuromusculares para lograr el estado anestésico individualizado, de acuerdo con su experiencia y evaluación clínica (Figura 1).

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med.* 2010;363:2638-2650.
- Elena GA, et al. Estudio comparativo de anestesia total intravenosa con midazolam-ketamina-fentanilo y remifentanilo-midazolam: evaluación de la respuesta hemodinámica, leucocitaria y de los marcadores sistémicos de estrés. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2006;53:275-282.
- White PF. Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anesth Analg.* 1989;68:161-171.
- Struys MM, Sahinovic M, Lichtenbelt BJ, Vereecke HE, Absalom AR. Optimizing intravenous drug administration by applying pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts. *Br J Anaesth.* 2011;107:38-47.
- Obara S, Egan TD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles for intravenous anesthetics. In: Hemmings Jr HC, Egan TD. Pharmacology and physiology for anesthesia foundations and clinical application. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013: pp. 20-42.
- Delgado-Cortés R, Martínez Segura RT. Anestesia total intravenosa manual: pros y contras. *Rev Mex Anest.* 2013;36:S259-S261.
- Martínez-Segura RT. TIVA-TCI en pocas palabras. *Rev Mex Anest.* 2013;36:S262-S266.
- Struys-Michel MRF, De Smet T. Target-controlled infusions and closed loop administration. In: Evers AS, Marvyn M, Karahass ED, editors. *Anesthetic pharmacology, basic principles and clinical practice.* 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2011: pp. 103-120.
- Shafer SL, Flood P, Schwinn DA. Basic principles of pharmacology. In: Miller RD, et al. *Miller's anesthesia.* Vol 1. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010: pp. 477-513.
- Struys MMRF, Absalom AR, Shafer SL. Intravenous delivery system. In: Miller RD, et al. *Miller's anesthesia.* Vol 1. 8th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2015: pp. 918-957.
- Schütler J, Schwilden H. Target controlled anesthetic drug dosing. *Modern anesthetics, handbook of experimental pharmacology.* Volume 182. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008: pp. 101-117.